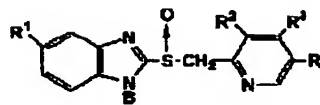


EUROPEAN PATENT OFFICE

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 2001039975
 PUBLICATION DATE : 13-02-01
 APPLICATION DATE : 26-07-99
 APPLICATION NUMBER : 11210654



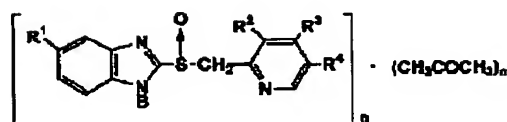
I

APPLICANT : EISAI CO LTD;

INVENTOR : HASEBE TAKASHI;

INT.CL. : C07D401/12 // A61K 31/00 A61K 31/44

TITLE : CRYSTAL OF SULFOXIDE
 DERIVATIVE AND ITS PRODUCTION



II

ABSTRACT : PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new crystal of the subject derivative useful as a medicine (an intermediate thereof) such as a gastric acid secretion inhibitor/antiulcerous agent and excellent in pharmaceutical processability and storage stability/ moisture resistance as an original drug or pharmaceutical preparation, by crystallizing the subject derivative so as to have a specific structure.

SOLUTION: This crystal of the subject derivative (salt) is obtained by producing a crystal thereof having a structure of formula I [R1 is H or (difluoro) methoxy; R2 is methyl or methoxy; R3 is 3-methoxypropoxy, methoxy or 2,2,2- trifluoroethoxy; R4 is H or methyl; and B is H, an alkali metal or a 1/2 alkaline earth metal] {e.g. 2-[[4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl]methylsulfynyl]-1 H-benzimidazole sodium salt crystal}. The crystal of the derivative of formula I (salt) can be produced by, for example, crystallizing an acetone complex of a sulfoxide derivative (salt) of formula II ((n) and (m) are each 1-4) in a lower fatty acid ester.

COPYRIGHT: (C)2001,JPO

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-39975

(P2001-39975A)

(43) 公開日 平成13年2月13日 (2001.2.13)

| (51) Int.Cl. ⁷ | 識別記号 | F I | キーワード (参考) |
|---------------------------|-------|----------------|-------------------|
| C 0 7 D 401/12 | | C 0 7 D 401/12 | 4 C 0 6 3 |
| // A 6 1 K 31/00 | 6 0 1 | A 6 1 K 31/00 | 6 0 1 C 4 C 0 8 6 |
| 31/44 | 6 1 3 | 31/44 | 6 1 3 |

審査請求 未請求 請求項の数11 O L (全 12 頁)

(21) 出願番号 特願平11-210654

(22) 出願日 平成11年7月26日 (1999.7.26)

(71) 出願人 000000217

エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4丁目6番10号

(72) 発明者 辻井 昌彦

千葉県香取郡小見川町小見川 1596-5

(72) 発明者 新川 伸夫

千葉県佐倉市上志津 1805-1-510

(72) 発明者 長谷部 隆

茨城県つくば市稲荷前 9-7 エランド
つくばね102号室

Fターム (参考) 4C063 AA01 BB08 CC26 DD12 EE01

4C086 AA03 AA04 BC39 GA07 GA08

GA13 GA15 NA03 ZA66 ZA68

ZC41

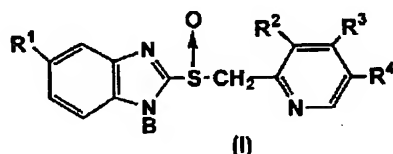
(54) 【発明の名称】 スルホキシド誘導体の結晶およびその製造法

(57) 【要約】

【課題】 胃酸分泌抑制剤・抗潰瘍剤等の医薬あるいは医薬製造中間体として有用なスルホキシドまたはその薬理学的に許容される塩の、製剤加工性、原薬あるいは製剤の保存安定性・耐湿性に優れた新規結晶およびその製造法を提供する。

【解決手段】 下記一般式で表されるスルホキシド誘導体またはその薬理学的に許容される塩の結晶(I)。

【化1】

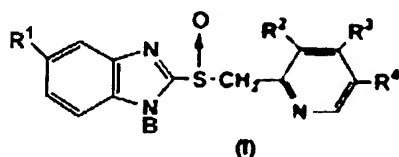


(式中、R¹は水素原子、メトキシ基またはジフルオロメトキシ基を、R²はメチル基またはメトキシ基を、R³は3-メトキシプロポキシ基、メトキシ基または2,2,2-トリフルオロエトキシ基を、R⁴は水素原子またはメチル基を、Bは水素原子、アルカリ金属原子または1/2アルカリ土類金属原子をそれぞれ意味する。)

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式で表されるスルホキシド誘導体またはその薬理的に許容される塩の結晶(I)、

【化1】



(式中、R¹は水素原子、メトキシ基またはジフルオロメトキシ基を、R²はメチル基またはメトキシ基を、R³は3-メトキシプロポキシ基、メトキシ基または2,2,2-トリフルオロエトキシ基を、R⁴は水素原子またはメチル基をそれぞれ意味する。Bは水素原子、アルカリ金属原子または1/2アルカリ土類金属原子を意味する。)

【請求項2】 スルホキシド誘導体か、2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール、2-[[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール、5-メトキシ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールまたは5-ジフルオロメトキシ-2-[(4,5-ジメトキシ-2-ピリジル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールから選ばれた1種である、請求項1記載のスルホキシド誘導体またはその薬理的に許容される塩の結晶(I)。

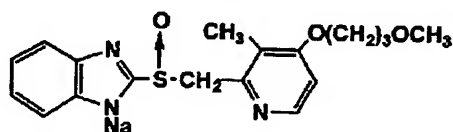
【請求項3】 粉末X線回折パターンにおいて、2θで表される下記回折角度にピークを有し、

回折角度(2θ、°) 強度(I/I₀)

| | |
|-------|-----|
| 8.88 | 1 |
| 9.64 | 1 |
| 11.84 | 2 |
| 12.18 | 3 |
| 12.54 | 5 |
| 13.20 | 5 |
| 13.80 | 4 |
| 14.22 | 10 |
| 17.20 | 41 |
| 17.60 | 10 |
| 18.04 | 17 |
| 19.52 | 100 |
| 20.92 | 18 |
| 21.20 | 12 |
| 22.64 | 4 |
| 24.16 | 4 |
| 24.38 | 5 |
| 24.76 | 13 |
| 25.00 | 10 |
| 25.92 | 2 |
| 26.60 | 28 |
| 27.56 | 7 |
| 27.76 | 7 |
| 28.50 | 5 |
| 28.76 | 9 |
| 29.40 | 10 |
| 30.00 | 4 |
| 31.62 | 3 |
| 34.04 | 5 |
| 34.92 | 2 |

および/または臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、波数 524.5、621.0、740.9、822.8、897.6、971.6、1024.4、1099.0、1154.1、1193.8、1268.2、1296.1、1381.2、1464.6、1583.6、2929.5、3036.0、3422.3cm⁻¹ に特性吸収を有することを特徴とする、下記化学式で表される2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩の結晶(II)。

【化2】



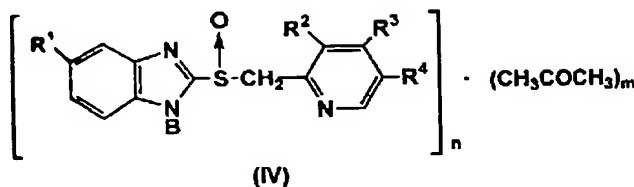
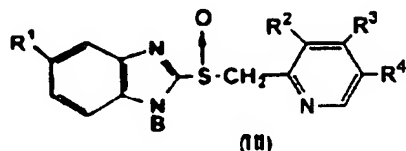
(II)

【請求項4】 結晶が針状晶である、請求項3記載の2-

2-[(4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩の結晶(II)

【請求項5】 下記一般式で表されるスルホキシド誘導体またはその薬理学的に許容される塩の無品質固体(II)

【化3】



(式中、R¹、R²、R³、R⁴は前記と同様の意味を有する。nはそれぞれ独立して1～10の整数を意味する。)を低級脂肪酸エステル中にて結晶化することを特徴とする、スルホキシド誘導体またはその薬理学的に許容される塩の結晶(I)の製造法

【請求項7】 スルホキシド誘導体が、2-[(4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール、2-[(4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール、5-メトキシ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールまたは5-ジフルオロメトキシ-2-[(4,5-ジメトキシ-2-ピリジル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールから選ばれた1種である、請求項5または6記載のスルホキシド誘導体またはその薬理学的に許容される塩の結晶(I)の製造法。

【請求項8】 低級脂肪酸エステルが、ギ酸メチル、ギ酸エチル、ギ酸プロピル、ギ酸イソプロピル、ギ酸ブチル、ギ酸イソブチル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、酢酸イソブチル、プロピオン酸メチル、プロピオン酸エチル、プロピオン酸プロピル、プロピオン酸イソプロピル、プロピオン酸ブチル、プロピオン酸イソブチル、酪酸メチル、酪酸エチル、酪酸プロピル、酪酸イソプロピル、酪酸ブチル、酪酸イソブチル、イソ酪酸メチル、イソ酪酸エチル、イソ酪酸プロピル、イソ酪酸イソプロピル、イソ酪酸ブチルまたはイソ酪酸イソブチルから選ばれた1種以上である、請求項5ないし7記載のスルホキシド誘導体またはその薬理学的に許容される塩の結晶(I)の製造法。

【請求項9】 スルホキシド誘導体またはその薬理学的に許容される塩の無品質固体(III)またはスルホキシド

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、Bは前記と同様の意味を有する。)を低級脂肪酸エステル中にて結晶化することを特徴とする、スルホキシド誘導体またはその薬理学的に許容される塩の結晶(I)の製造法。

【請求項6】 下記一般式で表されるスルホキシド誘導体またはその薬理学的に許容される塩のアセトン錯体(IV)

【化4】

誘導体またはその薬理学的に許容される塩のアセトン錯体(IV)を、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸イソブチル、プロピオン酸エチル、プロピオン酸イソブチルまたは酪酸エチルから選ばれた1種以上の溶媒中で結晶化することを特徴とする、スルホキシド誘導体またはその薬理学的に許容される塩の結晶(I)の製造法。

【請求項10】 2-[(4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールまたはその薬理学的に許容される塩の無品質固体(V)を、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸イソブチル、プロピオン酸エチル、プロピオン酸イソブチルまたは酪酸エチルから選ばれた1種以上の溶媒中で結晶化することを特徴とする、2-[(4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールまたはその薬理学的に許容される塩の結晶(II)の製造法。

【請求項11】 2-[(4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールまたはその薬理学的に許容される塩のアセトン錯体(VI)を、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸イソブチル、プロピオン酸エチル、プロピオン酸イソブチルまたは酪酸エチルから選ばれた1種以上の溶媒中で結晶化することを特徴とする、2-[(4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールまたはその薬理学的に許容される塩の結晶(II)の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、特開平1-6270号公報(実施例33)、特開昭61-50978号公報(実施例2)、特開昭54-141783号公報(実施例21)あるいは特開昭61-22079号公報(例2)等に記載されている、胃酸分泌抑制剤・抗潰瘍

剤等の医薬として有用なスルホキシド誘導体またはその薬理学的に許容される塩の、製剤加工性、原薬あるいは製剤の保存安定性・耐湿性に優れた新規結晶およびその製造法に関する。

【0002】

【従来技術】従来スルホキシド誘導体またはその薬理学的に許容される塩は、特開平1-6270号公報(EP-268956, US-5045552)、特開昭61-50978号公報(EP-174726, US-4628098)、特開昭54-141783号公報(EP-5129, US-4255431)、特開昭61-22079号公報(EP-166287, US-4758579)等に記載されているように、非晶質(アモルファス)あるいは非結晶性固体(粉末)として製造されてきた。従って明確な融点は示さず、分解点あるいは低融点の固体として知られていた。

【0003】例えば、特開平1-6270号公報(実施例33)の2-[(4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩(Rabeprazole Sodium)では融点: 140-141°C(分解)であり、特開昭61-50978号公報(実施例2)の2-[(4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール(Lansoprazole, $R^1=H, R^2=CH_3, R^3=H, R^4=CH_2CF_3$)では融点: 178-182°C(decomposition)であり、特開昭54-141783号公報(実施例21)の5-メトキシ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール(Omeprazole)では融点: 162°Cであり、特開昭61-22079号公報(例2)の5-ジフルオロメトキシ-2-[(4,5-ジメトキシ-2-ピリジル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール(Pantoprazole)では融点: 159°C(分解)であった。

【0004】

【本発明が解決しようとする問題点】しかしながら原薬保存・製剤加工あるいは保存時に、非晶質や非結晶性固体の原薬では光・空気・湿度・温度等の環境条件に対し安定性が悪く、極めて高純度が求められる医薬品においては大きな問題であった。さらに非晶質や非結晶性固体の原薬は吸湿分解性を有するため、製剤加工時に利用できる溶媒が無水物に限定され、製剤コストを上昇させる要因ともなっていた。

【0005】また、例えば特開平1-6270号公報(実施例33)において採用されている原薬の凍結乾燥法では、生産スケールが装置の容量・能力によって制限され、スケールアップやスケールダウン等の生産計画変更にあたり、柔軟な対応ができない問題点があった。さらに凍結乾燥法では、水溶液凍結～真空乾燥に長時間と多大なエネルギーを要し、製造コストあるいは環境保護の観点からも、必ずしも好ましい方法とは言えなかった。

【0006】このように、製剤加工性、原薬あるいは製剤の保存安定性・耐湿性に優れた、高純度スルホキシド誘導体またはその薬理学的に許容される塩の存在形態

は、まだ確立されていないのが現状であり、新たな結晶形およびその製造方法が求められていた。

【0007】

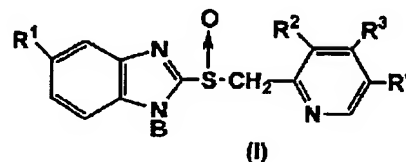
【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記問題点の改善を目指して鋭意研究を進めてきた。その結果、意外にも胃酸分泌抑制剤・抗潰瘍剤等の医薬として有用なスルホキシド誘導体またはその薬理学的に許容される塩に、これまで知られていなかった新規な結晶が存在することを見出し、それを利用することにより上記の諸条件を全て満足することを明らかにし、本発明を完成するに至った。

【0008】従って本発明は、胃酸分泌抑制剤・抗潰瘍剤等の医薬あるいは医薬製造中間体として有用なスルホキシド誘導体またはその薬理学的に許容される塩の、製剤加工性、原薬あるいは製剤の保存安定性・耐湿性に優れた、新規な結晶形およびその製造方法を提供するものである。

【0009】続いて、以下に本発明について詳述する。まず、本発明にかかるスルホキシド誘導体またはその薬理学的に許容される塩の結晶(I)は下記一般式で表される。

【0010】

【化5】



【0011】式中、 R^1 は水素原子、メトキシ基またはジフルオロメトキシ基を、 R^2 はメチル基またはメトキシ基を、 R^3 は3-メトキシプロポキシ基、メトキシ基または2,2,2-トリフルオロエトキシ基を、 R^4 は水素原子またはメチル基をそれぞれ意味する。Bは水素原子、アルカリ金属原子または1/2アルカリ土類金属原子を意味する。

【0012】ここで上記の定義中アルカリ原子とは、具体的には例えばナトリウム原子、カリウム原子、リチウム原子等を意味し、アルカリ土類金属原子とは、具体的には例えばカルシウム原子、マグネシウム原子等を挙げることができるが、より好ましくはナトリウム原子またはマグネシウム原子である。

【0013】スルホキシド誘導体としてより具体的には、例えばラベプラゾール(Rabeprazole)、ランソプラゾール(Lansoprazole)、オメプラゾール(Omeprazole)あるいはパントプラゾール(Pantoprazole)のアセトン錯体、またはそれらの薬理学的に許容される塩を挙げることができる。

【0014】さらに本発明にかかるスルホキシド誘導体またはその薬理学的に許容される塩の新規結晶(I)は、粉末X線回折パターンにおけるピークおよび/または臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおける吸収によっ

て特徴付けられる。

【0015】本発明にかかるスルホキシド誘導体またはその薬理的に許容される塩の新規結晶(I)としてより具体的には、例えばラベプラゾール・ナトリウム塩の結晶〔2-[(4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩の結晶〕(II)を挙げることができる。この新規結晶は、下記の方法により測定した粉末X線回折パターンにおけるピークおよび／または臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおける特性吸収によって具体的に特徴付けられる。

【0016】粉末X線回折パターン測定方法および条件

(1) 測定方法

試料約100mgにつき、以下の測定条件にて粉末X線回折パターンを測定した。

(2) 測定条件

Target: Cu

Filter: monochro

Voltage: 40KV

Current: 20mA

Slit: DS 1, RS 0.15, SS 1

Scan speed: 2deg/min.

Range: 530

【0017】赤外吸収スペクトル測定方法および条件

日本薬局方、一般試験法、赤外吸収スペクトル、臭化カリウム錠剤法に従ってFT-IRで測定した

【0018】ラベプラゾール・ナトリウム塩結晶(II)

の、粉末X線回折パターンにおける、回折角度(2θ)およびピーク強度(図1参照)

回折角度(2θ , °) 強度(I/I₀)

| | |
|-------|-----|
| 8.88 | 1 |
| 9.64 | 1 |
| 11.84 | 2 |
| 12.18 | 3 |
| 12.54 | 5 |
| 13.20 | 5 |
| 13.80 | 4 |
| 14.22 | 10 |
| 17.20 | 41 |
| 17.60 | 10 |
| 18.04 | 17 |
| 19.52 | 100 |
| 20.92 | 18 |
| 21.20 | 12 |
| 22.64 | 4 |
| 24.16 | 4 |
| 24.38 | 5 |
| 24.76 | 13 |
| 25.00 | 10 |
| 25.92 | 2 |
| 26.60 | 28 |
| 27.56 | 7 |
| 27.76 | 7 |
| 28.50 | 5 |
| 28.76 | 9 |
| 29.40 | 10 |
| 30.00 | 4 |
| 31.62 | 3 |
| 34.04 | 5 |
| 34.92 | 2 |

なお、先行技術[特開平1-6270号公報(実施例33)、凍結乾燥法によって得られた無晶質固体]に開示されたラベプラゾール・ナトリウム塩の無晶質固体は、粉末X線回折パターンにおいてピークを示さず、本発明にかかるラベプラゾール・ナトリウム塩の結晶とは全く異なる。

(図2参照)

【0019】ラベプラゾール・ナトリウム塩結晶(II)

の、臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおける特性吸収ピーク(図3参照)

波数 524.5, 621.0, 740.9, 822.8, 897.6, 971.6, 1024.4, 1099.0, 1154.1, 1193.8, 1268.2, 1296.1, 1381.2, 1464.6, 1583.6, 2929.5, 3036.0, 3422.3cm⁻¹

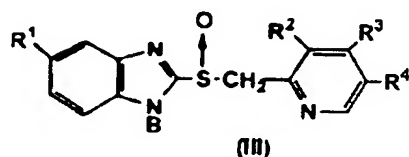
【0020】なお、本発明にかかるスルホキシド誘導体またはその薬理的に許容される塩の結晶(I)の形状は、スルホキシド誘導体の種類、結晶化条件(使用溶媒の種類・量、結晶化温度・時間、攪拌の有無等)によ

て異なり、針状晶、板状晶、立方晶などとなり得るが、例えばラベプラゾール・ナトリウム塩結晶(II)の場合、通常は針状晶であることが多い。

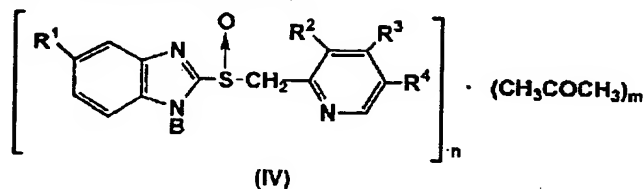
【0021】続いて、本発明にかかるスルホキシド誘導体またはその薬理的に許容される塩の結晶(I)の製造法について詳述する。まず、本発明にかかるスルホキシド誘導体またはその薬理的に許容される塩の結晶(I)は、下記一般式で表されるスルホキシド誘導体またはその薬理的に許容される塩の無晶質固体(III)を、低級脂肪酸エステル中に結晶化することによって得ることができる。式中、R¹、R²、R³、R⁴は前記と同様の意味を有する。

【0022】

【化6】



【0023】ここで、スルホキシド誘導体またはその薬



【0026】なお、スルホキシド誘導体またはその薬理的に許容される塩のアセトン錯体(IV)は、特願平10-325,661号に開示された新規錯体であり、同公報記載の方法に従って製造することができる。

【0027】次に、本発明における低級脂肪酸エステルとは、炭素数1～6の低級脂肪酸と炭素数1～6の低級アルコールがエステル結合した化合物であれば限定されないが、より具体的には、例えばギ酸メチル、ギ酸エチル、ギ酸プロピル、ギ酸イソプロピル、ギ酸ブチル、ギ酸イソブチル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、酢酸イソブチル、プロピオン酸メチル、プロピオン酸エチル、プロピオン酸プロピル、プロピオン酸イソプロピル、プロピオン酸ブチル、プロピオン酸イソブチル、酪酸メチル、酪酸エチル、酪酸プロピル、酪酸イソプロピル、酪酸ブチル、酪酸イソブチル、イソ酪酸メチル、イソ酪酸エチル、イソ酪酸プロピル、イソ酪酸イソプロピル、イソ酪酸ブチル、イソ酪酸イソブチルを挙げることができ、混合物であってもよい。これらの中でも、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸イソブチル、プロピオン酸エチル、プロピオン酸イソブチル、酪酸エチルがより好ましい結果を与える。なお混合溶媒の場合、その混合比は限定されず、任意の割合において実施することができる。

【0028】ここで溶媒の使用量は限定されないが、通

常はスルホキシド誘導体またはその薬理的に許容される塩の無晶質固体(III)としてより具体的には、例えば特開平1-6270号公報(実施例33)に開示されたラベプラゾール・ナトリウム塩、特開昭61-50978号公報(実施例2)に開示されたランソプラゾール、特開昭54-141783号公報(実施例21)に開示されたオメプラゾール、特開昭61-22079号公報(例2)に記載されたパントプラゾール等の無晶質固体を挙げることができる。なおこれらの化合物は、それぞれの公報記載の方法に従って製造することができる。

【0024】また、本発明にかかるスルホキシド誘導体またはその薬理的に許容される塩の結晶(I)は、下記一般式で表されるスルホキシド誘導体またはその薬理的に許容される塩のアセトン錯体(IV)を低級脂肪酸エステル中に結晶化することによっても得ることができる。(式中、R¹、R²、R³、R⁴、Bは前記と同様の意味を有する。n、mはそれぞれ独立して1～4の実数を意味する。)

【0025】

【化7】

常はスルホキシド誘導体またはその薬理的に許容される塩の無晶質固体(III)あるいはスルホキシド誘導体またはその薬理的に許容される塩のアセトン錯体(IV)の1gに対し、1～100mlを、より好ましくは3～70mlを、さらに好ましくは5～50mlを使用する。

【0029】結晶化温度も限定されず、冷却下～溶媒沸点の範囲内において実施することができる。また結晶化時間も限定されないが、通常は30分～24時間以内で満足できる結果を得ることができる。さらに攪拌の有無、種結晶添加の有無についても限定されない。

【0030】析出した結晶は、通常の濾取法、例えば自然濾過、吸引(減圧)濾過、遠心分離等によって取り出すことができる。さらに濾別した結晶は、通常の乾燥法、例えば自然乾燥、減圧(真空)乾燥、加熱乾燥、減圧加熱乾燥等によって、確実かつ容易に残留溶媒を取り除くことができる。

【0031】なお、本発明にかかるスルホキシド誘導体またはその薬理的に許容される塩の結晶(I)が、先行技術に開示された固体のように、明確な融点は示さず分解点のみを有する固体あるいは低融点の固体ではないことは、以下の条件による示差走査熱量測定(Differential scanning calorimetry: DSC)の結果から明らかである。一例として、ラベプラゾール・ナトリウム塩結晶について、本発明にかかる結晶と、先行技術[特開平1-627

0号公報(実施例33)、凍結乾燥法によって得られた無晶質固体]の示差走査熱量測定結果を、それぞれ図4および図5に示す。

【0032】示差走査熱量測定(DSC)の方法および条件
試料約3~6mgを秤取し、下記の条件にて熱分析を行った。

Reffernce: empty

Scan speed: 10°C/min.

Sampling: 1.0sec

Upper limit: 130°C

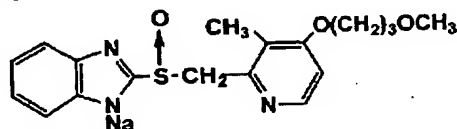
Lower limit: Room temperature

【0033】続いて本発明をさらに具体的に説明するため、以下に実施例を掲げるが、本発明がこれらに限定されないことは言うまでもない。

【0034】実施例1 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩結晶(II)の製造(溶媒; 酢酸エチル)

【0035】

【化8】



(III)

【0036】特願平10-325,661号に記載された方法により合成した2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩のアセトン錯体(以下、原料I) 3.0.0gを、室温にて攪拌下、酢酸エチル 300mlに溶解した。種結晶を加え、そのまま21時間攪拌した。析出した結晶を濾過し、酢酸エチルで洗浄した後、5mmHg/50°Cで20時間乾燥して、標題化合物 23.73gを得た。(収率; 93.2%)

【0037】実施例2 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩結晶(II)の製造(溶媒; 酢酸イソプロピル)

原料I 4.21g、酢酸イソプロピル 50mlから実施例1と同様にして、標題化合物3.39gを得た。(収率; 94.8%)

【0038】実施例3 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩結晶(II)の製造(溶媒; 酢酸イソブチル)

原料I 5.00g、酢酸イソブチル 50mlから実施例1と同様にして、標題化合物 3.82gを得た。(収率; 90.0%)

【0039】実施例4 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩結晶(II)の製造(溶

媒; プロピオン酸エチル)

原料I 4.21g、プロピオン酸エチル 50mlから実施例1と同様にして、標題化合物 3.39gを得た。(収率; 94.8%)

【0040】実施例5 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩結晶(II)の製造(溶媒; プロピオン酸イソブチル)

原料I 2.74g、プロピオン酸イソブチル 85mlから実施例1と同様にして、標題化合物 2.03gを得た。(収率; 87.3%)

【0041】実施例6 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩結晶(II)の製造(溶媒; 酪酸エチル)

原料I 3.12g、酪酸エチル 60mlから実施例1と同様にして、標題化合物 2.62gを得た。(収率; 98.9%)

【0042】実施例7 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩結晶(II)の製造(溶媒; 酪酸エチル、加熱還流下)

原料I 10.0g、酪酸エチル 100mlから、加熱還流下、実施例1と同様に処理して、標題化合物 9.6gを得た。(収率; 96.7%)

【0043】実施例8 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩結晶(II)の製造(溶媒; 酢酸イソ、プロピル、4°C)

原料I 50.0g、酢酸イソプロピル 500mlから、4°Cにて実施例1と同様に処理し、標題化合物 39.6gを得た。(収率; 93.3%)

【0044】実施例9 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩結晶(II)の製造(溶媒; 酢酸エチル)

原料I 38.1gを2倍量の水に溶解し、これを2日間凍結乾燥してアモルファス状の原料Iを得た。これを室温にて酢酸エチル 300mlに溶解し、種結晶を加えて21時間攪拌した。析出した結晶を濾過し、酢酸エチルで洗浄後、5mmHg/50°Cで20時間乾燥して、標題化合物 34.3gを得た。(収率; 90.0%)

【0045】

【発明の効果】以下に本発明の効果として、ラベプラゾール・ナトリウム塩の結晶〔2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩の結晶〕(II)およびその無晶質固体の吸湿性実験結果を示す。

【0046】(実験方法) 実施例1で得た2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩結

晶(II)、および比較対照(先行技術)として特開平1-6270号公報(実施例33)に従って得た2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩(非晶質)を、25℃において下表に示す相対湿度中に2週間保存し、試料重量を測定して重量変化(増加)率を求めた。

【0047】(結果)

(1) 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩結晶(II)の吸湿性(図6参照)

【0048】

| 相対湿度 (%) | 重量変化 (%) |
|-------------|-------------|
| 実験開始 | 0 |
| 4.81 | -0.57 |
| 10.10 | -0.55 |
| 15.23 | -0.52 |
| 20.17 | -0.48 |
| 25.26 | -0.43 |
| 30.09 | -0.37 |
| 35.12 | -0.30 |
| 40.26 | -0.19 |
| 45.00 | -0.03 |
| 50.04 | 0.23 |
| 55.30 | 1.04 |
| 60.12 | 3.65 |
| 64.93 | 8.69 |
| 69.80 | 11.96 |
| 74.78 | 14.33 |
| 79.97 | 16.48 |
| 85.14 | 18.44 |
| 90.07 | 20.51 |

(2) 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩無晶質固体の吸湿性(図7参照)

【0049】

| 相対湿度 (%) | 重量変化 (%) |
|-------------|-------------|
| 実験開始 | 0 |
| 4.88 | -0.77 |
| 10.06 | -0.51 |
| 14.99 | -0.12 |
| 20.13 | 0.42 |
| 24.94 | 1.16 |
| 30.01 | 2.11 |
| 34.86 | 3.17 |
| 40.04 | 4.45 |
| 45.15 | 5.77 |
| 49.99 | 7.41 |
| 55.17 | 8.74 |
| 59.91 | 9.83 |
| 65.30 | 11.04 |
| 70.07 | 13.02 |
| 75.00 | 14.90 |
| 79.97 | 16.80 |
| 85.11 | 18.84 |
| 89.91 | 21.05 |

【0050】上記実験結果から、本発明にかかる結晶は相対湿度60%まで吸湿安定性に優れることが明らかである。一方、従来技術により得られた製品(無晶質固体)は、湿度に対し不安定であることも明らかである。

【図面の簡単な説明】

【図1】 ラベプラゾール・ナトリウム塩結晶(II)の、粉末X線回折パターンである。

【図2】 ラベプラゾール・ナトリウム塩無晶質固体の、粉末X線回折パターンである。

【図3】 ラベプラゾール・ナトリウム塩結晶(II)の、臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルである。

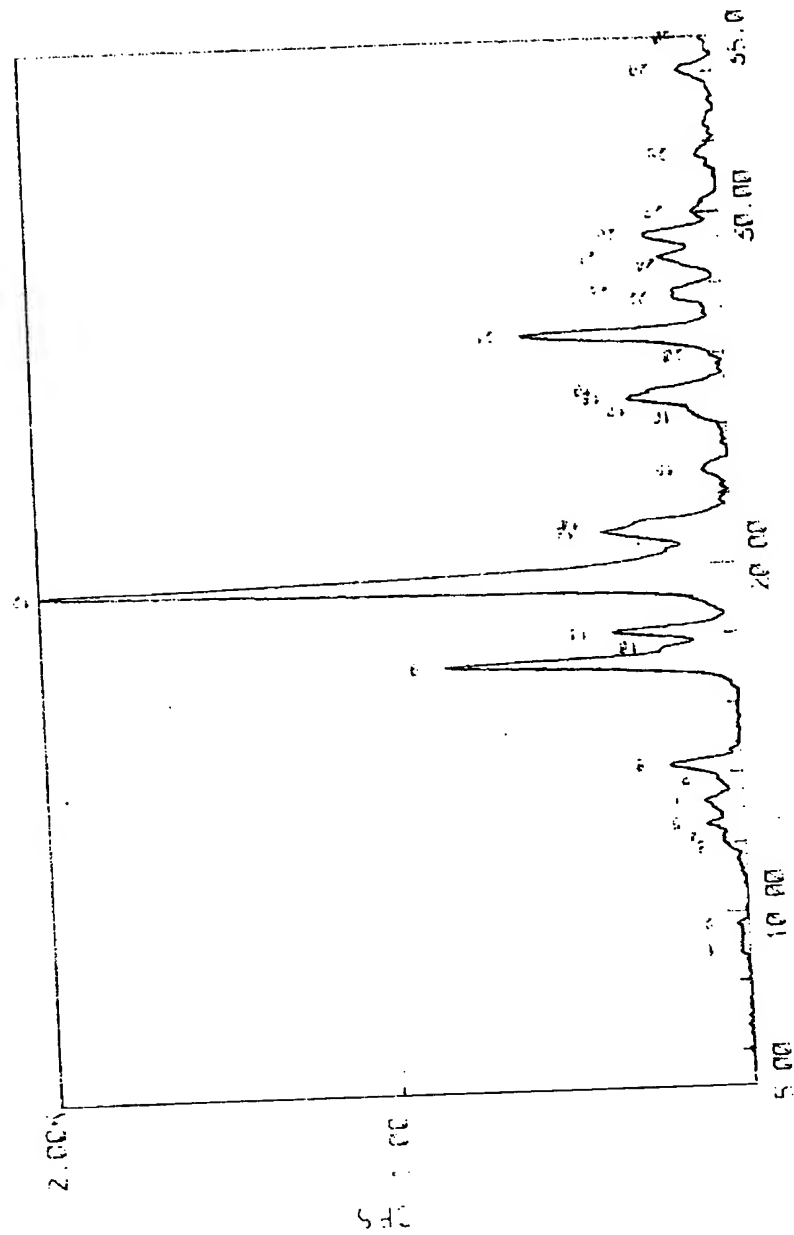
【図4】 ラベプラゾール・ナトリウム塩結晶(II)の示差走査熱量測定結果である。

【図5】 ラベプラゾール・ナトリウム塩無晶質固体の示差走査熱量測定結果である。

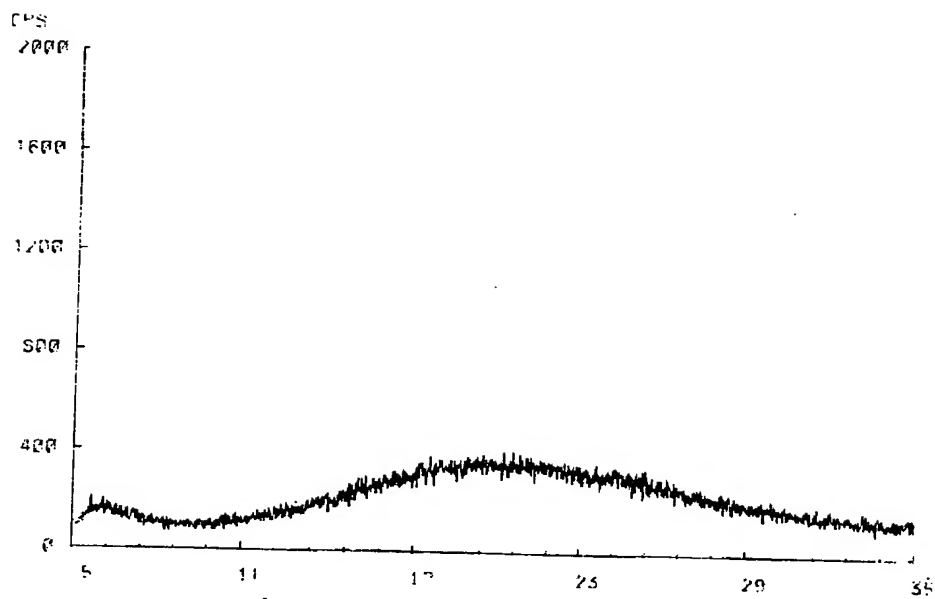
【図6】 ラベプラゾール・ナトリウム塩結晶(II)の吸湿性実験結果を示したグラフである。

【図7】 ラベプラゾール・ナトリウム塩無晶質固体の吸湿性実験結果を示したグラフである。

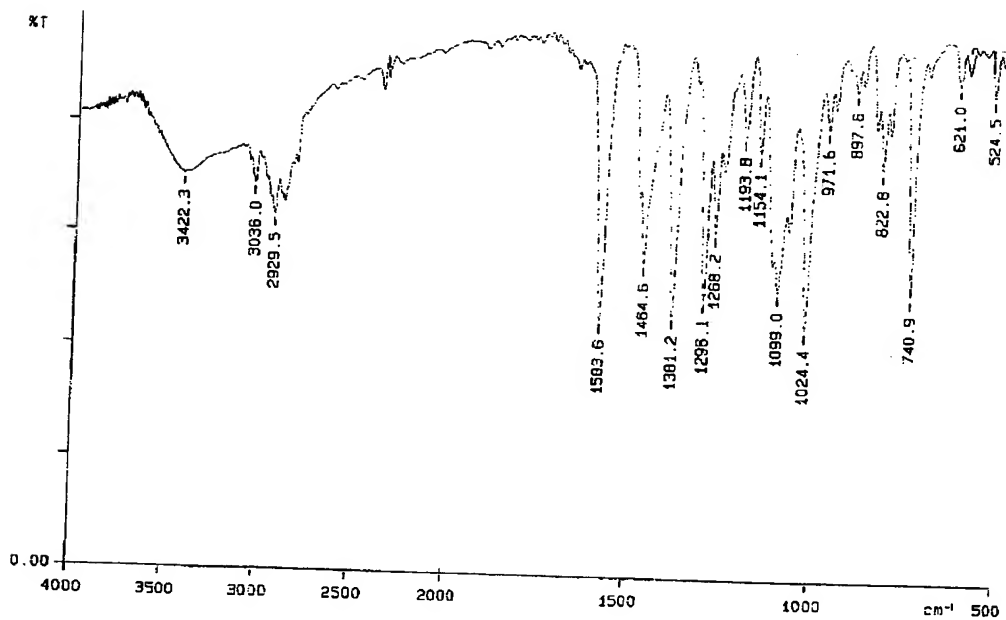
【図1】



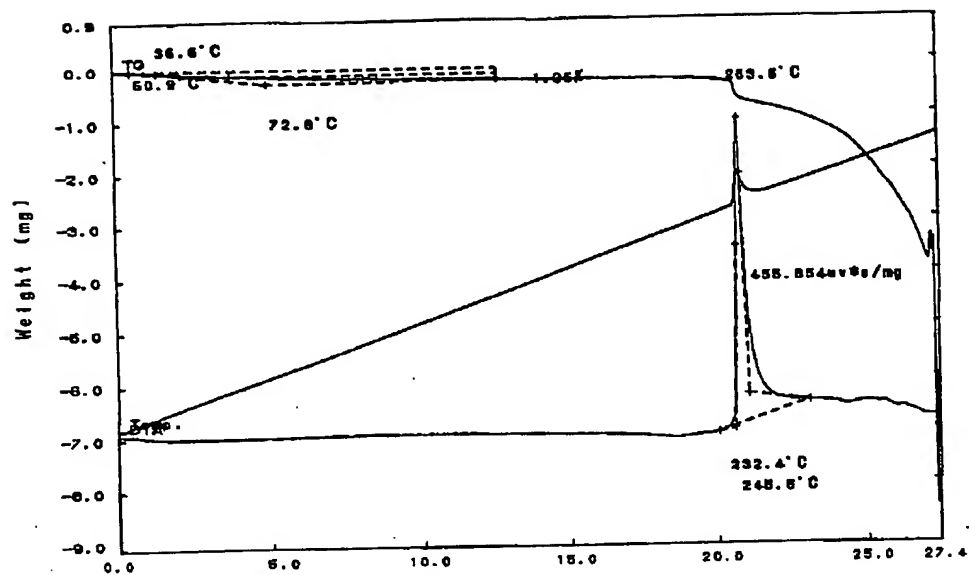
【図2】



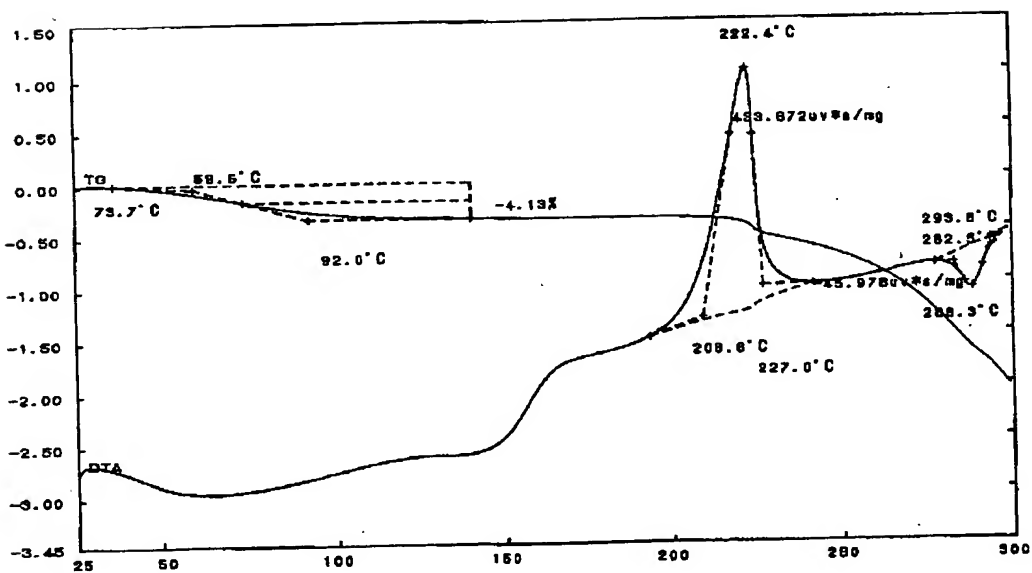
【図3】



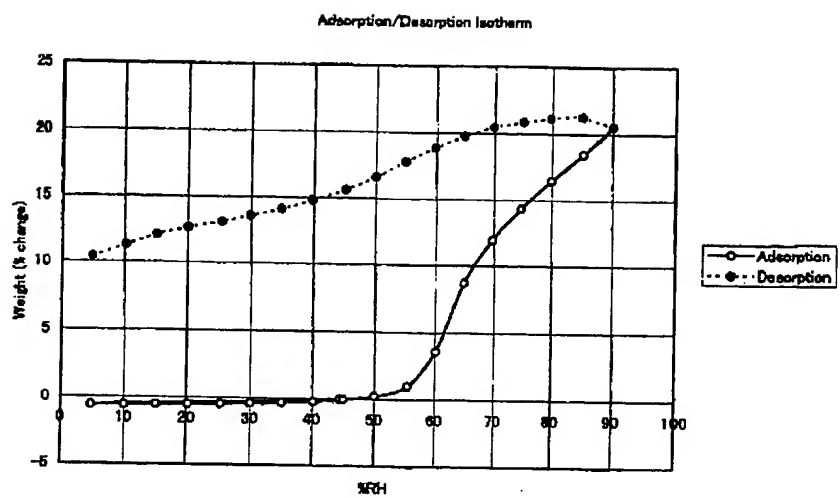
【図4】



【図5】



【図6】



【図7】

